



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Síndrome de Heyde: a síndrome multidisciplinar da atualidade. Uma revisão.

Mariana Roque Gonçalves

JULHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Síndrome de Heyde: a síndrome multidisciplinar da atualidade. Uma revisão.

Mariana Roque Gonçalves

Orientado por:

Professora Doutora Conceição Azevedo Coutinho

JULHO'2019

RESUMO

A Síndrome de Heyde corresponde à associação entre estenose aórtica, déficit adquirido de fator de von Willebrand (FvW) e anemia ferropénica secundária a hemorragia gastrointestinal. Trata-se de uma síndrome complexa e multidisciplinar em que a presença de estenose aórtica e consequentemente o aumento do gradiente transvalvular, promove a destruição de multímeros de elevado peso molecular do FvW (MEPM), moléculas com importante ação hemostática.

Ainda que a presença de estenose aórtica seja considerado o elemento fundamental para o desenvolvimento desta síndrome, são os episódios hemorrágicos, na sua maioria do trato gastrointestinal, que motivam a procura de tratamento, e que eventualmente levam ao seu diagnóstico.

O diagnóstico desta síndrome implica a presença de estenose aórtica, identificada e avaliada com base no ecocardiograma, presença de anemia persistente ou angiodisplasia intestinal, e por fim, o diagnóstico de doença de von Willebrand adquirida, isto é: FvW:Ag <50 IU/dL, razão FvW:RCo/Ag <0.7 e razão FvW:CB/Ag <0.8, com diminuição dos MEPM, comprovada por eletroforese.

No entanto, por permanecer uma síndrome pouco reconhecida na atualidade e que afeta maioritariamente indivíduos de idade avançada com múltiplas morbilidades, frequentemente os doentes não são diagnosticados e a sua abordagem baseia-se no tratamento dos episódios agudos de hemorragia, que tendem a recorrer cada vez com maior frequência e gravidade, justificando por isso o mau prognóstico desta síndrome.

No entanto, uma vez diagnosticada existem opções terapêuticas com potencial curativo a longo prazo, como é o caso da substituição valvular, e que melhoram o prognóstico reservado dos doentes com Síndrome de Heyde. Atualmente têm sido propostas opções endoscópicas e farmacológicas alternativas, mas ainda existe pouca evidência da sua eficácia neste subgrupo específico de doentes.

Palavras-Chave: Síndrome de Heyde, estenose aórtica, angiodisplasia intestinal, doença de von Willebrand adquirida, substituição valvular aórtica.

ABSTRACT

Heyde's syndrome is characterized by aortic valve stenosis accompanied by angiodysplastic gastrointestinal bleeding and acquired von Willebrand syndrome. It is a complex syndrome in which the presence of aortic stenosis and consequently increase in the transvalvular gradient, promotes the destruction of high molecular weight multimers of vWF, molecules with important hemostatic action.

Although the presence of aortic stenosis is considered the fundamental element for the development of this syndrome, it is the bleeding episodes, mostly from the gastrointestinal tract, that motivate the search for treatment, and eventually lead to its diagnosis.

The diagnosis of this syndrome implies the presence of aortic stenosis, identified and evaluated on the basis of the echocardiogram, the presence of persistent anemia or intestinal angiodysplasia, and finally, the diagnosis of acquired vonWillebrand disease, that is: FvW: Ag <50 IU / dL, FvW ratio: RCo / Ag <0.7 and FvW: CB / Ag ratio <0.8, with decrease of the MEPM, proved by electrophoresis.

However, because it remains a syndrome that is little recognized at the present time and which mainly affects elderly individuals with multiple morbidities, patients are often underdiagnosed and their approach is based on the treatment of the bleeding episodes, which tend to recur more and more frequently and severely, thus justifying the poor prognosis of this syndrome. However, once diagnosed, there are therapeutic options with long-term curative potential, such as valvular replacement, which improve the reserved prognosis of patients with Heyde's Syndrome. Alternative endoscopic and pharmacological options have now been proposed, but there is still little evidence of its efficacy in this specific subgroup of patients.

Keywords: Heyde's syndrome, aortic stenosis, intestinal angiodysplasia, acquired von Willebrand's disease, aortic valve replacement.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Índice

INTRODUÇÃO	7
FISIOPATOLOGIA	9
Estenose aórtica e FvW	9
Estenose aórtica e doença de von Willebrand adquirida	11
Fator de von Willebrand: o seu papel na angiogenese	12
DIAGNÓSTICO	16
Angiodisplasia gastrointestinal	16
Estenose aórtica	18
Doença de von Willebrand adquirida	19
TRATAMENTO	23
Hemorragia digestiva aguda	23
Pré-operatório	25
Tratamento a longo prazo	26
1. Substituição cirúrgica da válvula aórtica	26
2. Implantação percutânea da válvula aórtica (TAVI)	27
3. Valvuloplastia aórtica por balão	30
4. Terapêutica antitrombótica	31
5. Ressecção intestinal	32
Técnicas endoscópicas	33
Tratamento farmacológico	34
1. Desmopressina e concentrado de FvW/fator VIII	35
2. Tratamento hormonal	35
3. Talidomida	36
4. Octreótido	38
CONCLUSÃO	39
BIBLIOGRAFIA:	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

ADAMTS13 – (*A desintegrin and metalloprotease with a thrombo spondin-1-like*)
desintegrina e metaloprotease responsável pela clivagem do fator de von Willebrand

Ang2 - Angiopietina-2

APTT - Tempo de tromboplastina parcial

cWP – Corpos de Wiebel-palade

DPT - Dilatação por balão pós-TAVI

DVWA - Doença de von Willebrand adquirida

EA - Estenose aórtica

FvW – Fator de von Willebrand

GI - Gastrointestinal

HD – Hemorragia digestiva

MEPM – multímeros de elevado peso molecular de FvW

PFA-100 - Analisador de função plaquetária

VEGFR2 - Recetor do fator de crescimento do endotélio vascular

ScVA - Substituição cirúrgica da válvula aórtica

TAVI - Implantação percutânea da válvula aórtica

TP - Tempo de protrombina

UCE – Unidade de concentrado eritrocitário

VAB - Valvuloplastia aórtica por Balão

VPN - Valor preditivo negativo

INTRODUÇÃO

A síndrome de Heyde, descrita pela primeira vez em 1958 por Edward C. Heyde que observou uma série de doentes com estenose aórtica calcificada e hemorragia digestiva grave sem causa aparente, é atualmente definida como a associação entre défice adquirido de fator de von Willebrand (FvW), anemia ferropénica secundária a hemorragia gastrointestinal e estenose aórtica ^(1,2).

Apesar de inicialmente terem sido propostas diversas teorias para explicar esta síndrome, atualmente considera-se ser consequência direta e indireta do aumento das forças de cisalhamento decorrentes da estenose aórtica, com destruição mecânica dos multímeros de fator de von Willebrand durante a passagem do fluxo sanguíneo pela área estenosada ⁽³⁾.

O fator de von Willebrand, uma glicoproteína de adesão produzida ao nível dos megacariócitos e células endoteliais, é uma molécula fulcral na manutenção da hemostase primária, interagindo espontaneamente com as plaquetas e promovendo a ativação e adesão plaquetária. Além disto, o FvW participa indiretamente na hemóstase secundária, ao atuar como transportador do fator de coagulação VIII ^(2,4,5).

Considera-se assim que os doentes com síndrome de Heyde têm doença de von Willebrand adquirida e como tal um aumento do risco hemorrágico, mais frequentemente do trato gastrointestinal, secundário ao desenvolvimento de angiodisplasia.

A angiodisplasia trata-se de um processo degenerativo, caracterizado por vasos tortuosos, dilatados, de paredes finas, na mucosa e na submucosa do trato gastrointestinal. Responsável por 1-6% das admissões hospitalares por hemorragia digestiva (HD), a angiodisplasia é apontada como a causa vascular mais comum de hemorragia digestiva, sendo identificada em cerca de 3% dos doentes com mais de 65 anos assintomáticos sujeitos a colonoscopia ^(1,6,7). Clinicamente os doentes podem ser assintomáticos (em 10 a 15% dos casos a presença de anemia ferropénica e pesquisa de sangue oculto nas fezes intermitentemente positiva, são as únicas manifestações da doença), ou referir hematoquezias, melenas, ou fezes “*castanho-marron*”. A maioria apresenta hemorragias ligeiras sem repercussão hemodinâmica e que, ainda que

recorrentes, resolvem espontaneamente. Em 15 % dos casos, apresenta-se como hemorragia grave ⁽⁸⁾.

Tabela 1 - Apresentação da Hemorragia gastrointestinal na síndrome de Heyde.

Sinais e sintomas à apresentação	%
Melena	53
Anemia	21
Sangue oculto nas fezes	12
Hematoquézias	7
Desconforto abdominal	4
Hemoptises	4

Adaptado de Thompson, et al. 2012. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome ⁽⁹⁾.

A estenose aórtica, valvulopatia adquirida mais comum nos adultos, também resulta de um processo em parte degenerativo sendo que a sua prevalência aumenta com a idade. Segundo (Baumgartner & Walther, 2018) aproximadamente 4-5% dos indivíduos com mais de 65 anos são diagnosticados com estenose aórtica, sendo que nos países ocidentais 80% dos casos são de etiologia degenerativa ⁽¹⁰⁾.

A associação entre estenose aórtica e angiodisplasia é muitas vezes subvalorizada dada a elevada prevalência em indivíduos de idades avançadas, a sua apresentação fruste e o pouco investimento no seu diagnóstico. Estudos referem que 30-40% dos doentes com HD apresentam estenose aórtica, e que 57% dos doentes com estenose aórtica têm anemia ferropénica ^(6,11).

O diagnóstico de síndrome de Heyde assenta na identificação de estenose aórtica, presença de hemorragia digestiva e ou anemia ferropénica, e diagnóstico de doença de von Willebrand adquirida ⁽⁸⁾.

Neste sentido vários autores têm procurado esclarecer quais os testes laboratoriais mais eficazes no diagnóstico desta patologia, assim como a sua possível aplicação como biomarcadores da estenose aórtica, permitindo melhor caracterização da gravidade e evolução da estenose aórtica, melhor avaliação do prognóstico e da resposta a eventuais abordagens terapêuticas ^(2,5,12,13).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo reunir os dados mais recentes acerca do papel do fator de von Willebrand na síndrome de Heyde, dos diferentes testes laboratoriais disponíveis para o seu diagnóstico e terapêuticas disponíveis para o seu tratamento. Assim, espera-se que os clínicos possam tomar decisões informadas e sustentadas na evidência, na hora de tratar os seus doentes.

FISIOPATOLOGIA

Estenose aórtica e FvW

A estenose aórtica constitui a valvulopatia mais comum e a principal indicação para cirurgia valvular no mundo ocidental. Ainda que existam fatores de risco específicos conhecidos para o desenvolvimento de estenose aórtica, como é o caso da presença de válvula aórtica bicúspide ou tricúspide (50 e 30-40% dos casos, respetivamente), sabe-se que no caso específico da estenose aórtica degenerativa trata-se de um processo multifatorial *aterosclerótico-like*, pelo que os fatores de risco para o seu desenvolvimento sobrepõem-se aos fatores de risco já conhecidos para a aterosclerose. A doença arterial coronária está presente em 30% dos doentes com estenose aórtica ligeira a moderada e em 50% dos casos de estenose aórtica grave ^(10,14).

Na tabela abaixo pode consultar-se as diferentes classificações de estenose aórtica consoante os achados ecocardiográficos ⁽¹⁵⁾.

Tabela 2 - Classificação ecográfica da estenose aórtica

Parametros ecográficos	Esclerose	EA ligeira	EA moderada	EA grave
Velocidade máxima (m/sec)	<2.5	2.5-3	3-4	>4
Gradiente médio (mmHg)	Normal	<20	20-40	>40
AV (cm ²)	Normal	≥1.5	1-1.5	<1

Adaptado de David Messika-Zeitoun & Guy Lloyd, 2018 "Aortic valve stenosis: evaluation and management of patients with discordant grading" ⁽¹⁵⁾.

Para áreas valvulares (AV) $<1.5\text{cm}^2$ o gradiente e a velocidade máxima transvalvulares tendem a aumentar sendo possível observar um fluxo em jato ou fluxo turbulento que resulta num aumento da tensão de cisalhamento ⁽¹⁶⁾.

Sob condições de baixa tensão de cisalhamento, o FvW circula na corrente sanguínea na sua forma globular e quiescente sendo ativado perante situações de lesão vascular. Uma vez ativado desenvolve uma conformação linear que permite a sua interação com as plaquetas e promove a ativação e adesão plaquetária. Os multímeros de elevado peso molecular de FvW (MEPM) são considerados moléculas altamente competentes dada a sua maior capacidade de se ligar espontaneamente quer às plaquetas, quer ao colagénio ⁽¹⁷⁾. Em condições normais a desintegrina e metaloprotease ADAMTS13 é responsável por controlar a distribuição dos multímeros de elevado peso molecular de forma a evitar situações de trombose. Por outro lado, em situações com elevada tensão de cisalhamento, como acontece na estenose aórtica, os MEPM sofrem uma série de modulações dinâmicas, que determinam a perda da sua forma globular, e consequente exposição dos locais de ligação à ADAMTS13, responsável pela sua proteólise ⁽⁸⁾. Verifica-se portanto uma diminuição dos multímeros de maior peso molecular sendo que para uma percentagem de MEPM inferior a 10.5%, o risco hemorrágico aumenta ⁽¹⁸⁾.

O papel das tensões de cisalhamento na hemostase foi comprovado pelo estudo de dispositivos de assistência ventricular, em que a indução de um ambiente de elevada velocidade e tensão de cisalhamento mostrou uma perda progressiva dos MEPM em todos os doentes, assim como uma associação a complicações hemorrágicas (maioritariamente do aparelho GI) em 20-40% dos doentes ⁽¹⁹⁾.

Spangenberg et al., 2015, ao estudarem 95 doentes (idade média 82.4 ± 6.5 anos) com estenose aórtica moderada a grave, verificaram que os MEPM se encontravam diminuídos em 42 % dos doentes ⁽²⁰⁾. Vicentelli et al. relataram diminuição dos MEPM em 79% dos doentes com estenose aórtica grave, e em 75% dos doentes com estenose aórtica moderada ⁽¹⁴⁾. No entanto, num estudo de dimensão semelhante, apenas 20% dos doentes apresentavam uma redução significativa dos MEPM de FvW. O mesmo estudo mostrou que doentes com uma diminuição dos MEPM apresentavam um gradiente transvalvular máximo 34.8% ($p=0.0003$) superior ao dos doentes com percentagem

normal de MEPM ⁽¹⁶⁾. Isto é, a percentagem de MEPM relaciona-se inversamente com o gradiente transvalvular máximo.

Ainda que estes achados apoiem a relação entre estenose aórtica e défice de fator de von Willebrand, a disparidade entre os valores referidos (42% *vs* 79-75% *vs* 20%) reforçam que esta se trata de uma interação complexa dependente de fatores individuais, nomeadamente idade, presença de co-morbilidades como patologia tiroideia (aproximadamente 2.6% dos indivíduos com patologia tiroideia apresentam alterações da coagulação consistentes com doença de von Willebrand adquirida ⁽²¹⁾), da gravidade da estenose aórtica, e técnicas diagnósticas utilizadas ⁽²²⁾.

Bowen et al. mostraram que o próprio grupo sanguíneo, nomeadamente grupo O, confere uma maior suscetibilidade à proteólise e clearance do FvW pela ADAMTS13. O FvW após ser sintetizado no interior das células endoteliais, megacariócitos e plaquetas, sofre uma série de processos desde a sua polimerização até à sua glicosilação. Bowen et al mostraram que os oligossacarídeos presentes na estrutura do FvW protegem o local de clivagem pela ADAMTS13, sendo que a presença de um oligossacarídeo específico de grupo sanguíneo previne a sua proteólise. De facto, indivíduos do grupo O têm valores basais de FvW inferiores quando comparados com indivíduos de outros grupos sanguíneos ⁽²³⁾.

Relativamente ao papel da idade na síndrome de Heyde, Balaoing et al. demonstraram que o FvW, expresso e segregado pelas células endoteliais ao longo da vida, é armazenado no subendotélio valvular promovendo a formação de nódulos e posterior calcificação. Desta forma, a acumulação crescente de FvW numa matriz extracelular mais antiga, dispersa e desorganizada, pode afetar o desenvolvimento e progressão de estenose aórtica por calcificação, especulando atividade pró-inflamatória e osteogénica resultante da interação FvW-célula valvular em doentes idosos ⁽²⁴⁾. Este mesmo estudo veio demonstrar que a expressão de ADAMTS-13 não é afetada com a idade, sugerindo um desequilíbrio crescente na razão FvW/ADAMTS-13 ao longo da vida, o que pode explicar o maior risco hemorrágico em doentes com idade avançada.

Estenose aórtica e doença de von Willebrand adquirida

O défice adquirido de FvW, quando associado a episódios de hemorragia em indivíduos sem história pessoal, ou familiar de hemorragia recorrente, permite o diagnóstico de

doença de von Willebrand adquirida (DVWA). Trata-se de distúrbio raro, com uma prevalência estimada de 0.04%, associado a morbilidade significativa, e que se caracteriza por um défice qualitativo do FvW, como acontece na doença de von Willebrand hereditária tipo 2A ⁽⁵⁾. Ainda que a maioria dos doentes não apresente história de hemorragia, 48% apresenta diátese hemorrágica, frequentemente com episódios de hemorragias mucocutâneas, incluindo epistaxis, hemorragia gengival e do trato GI ⁽²⁵⁾.

No subgrupo específico de indivíduos com DVWA secundária a estenose aórtica, estudos mostram que apesar do défice de FvW, apenas 9 a 21% têm antecedentes de hemorragia ou anemia ^(5,14).

Natorska et al. propõem a existência de mecanismos intrínsecos à própria EA que justifiquem o facto da incidência de hemorragias/ anemia nestes doentes ser menos frequente do que seria expectável. De facto, em doentes com estenose aórtica moderada-a-grave, com gradiente transvalvular aumentado, o défice de MEPM é acompanhado de um aumento da produção de trombina e da ativação plaquetária. Este fenómeno altera o equilíbrio hemostático no sentido da trombose, facilitando a criação de trombos ricos em fibrina, independentes do FvW ⁽¹⁶⁾.

Assim, o risco hemorrágico nos doentes com estenose aórtica é definido por um lado pelos mecanismos protetores/procoagulantes associados à estenose aórtica, e por outro, pelo papel do FvW na hemóstase.

Fator de von Willebrand: o seu papel na angiogenese

Ainda que o papel do FvW na angiogenese não esteja totalmente esclarecido, do ponto de vista funcional faz sentido que a hemóstase e a angiogenese estejam relacionadas e que se complementem entre si, uma vez que frequentemente ocorrem ao mesmo tempo e no mesmo espaço, como acontece durante a cicatrização e desenvolvimento embrionário ⁽⁴⁾.

O FvW liga-se às células endoteliais através da integrina $\alpha v\beta 3$, um recetor heterodimérico com múltiplos ligandos e com um papel essencial, ainda que complexo e bimodal, na angiogenese e hemóstase vascular. Este recetor tem capacidade de atuar quer como ativador quer como inibidor da angiogenese, consoando a fase da angiogenese em que atua e dos seus próprios ligandos ⁽²⁶⁾. Parece então existir uma

relação complexa e recíproca entre o VEGFR2 (recetor dos fatores de crescimento de endotélio vascular), o $\alpha v\beta 3$ e o FvW nas células endoteliais, importante para a ativação total do VEGFR2 e respetiva cascata de sinalização:

- Um défice de $\alpha v\beta 3$ causa hipersensibilidade para o VEGF com consequente formação de vasos imaturos e frágeis, à semelhança do que se verifica nas lesões angiodisplásicas.
- Um défice de FvW potencia a proliferação e migração endotelial VEGFR2-dependente, o que sugere que o próprio FvW controla a angiogenese sendo capaz de modular negativamente o fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF).
- O FvW controla a expressão da integrina $\alpha v\beta 3$ na superfície das células endoteliais, impedindo a sua internalização.

Scheppke et al. demonstraram ainda que a interação entre o FvW e $\alpha v\beta 3$, pode influenciar outros aspetos do desenvolvimento vascular, nomeadamente a maturação arterial ⁽²⁷⁾.

É ainda importante perceber que, apesar de atuar predominantemente a nível plasmático, o FvW pode ser encontrado a nível intracelular ⁽⁴⁾. Os corpos de Wiebel-palade (cWP), local de armazenamento do FvW nas células endoteliais, além de ricos em FvW, contêm uma série de moléculas vasoativas, nomeadamente a Angiopietina-2 (Ang2) – importante regulador da angiogenese e hemóstase. Estudos *in vitro* mostram que a formação e estabilização dos cWP dependem do próprio FvW, de forma que a inibição da expressão do FvW leva a uma diminuição dos cWP e como tal a um aumento da secreção e produção de Ang2. *In vivo* foi possível demonstrar aumento dos valores de Ang-2 no plasma e tecidos de indivíduos com angiodisplasia esporádica ⁽⁴⁾.

Estes mecanismos contribuem, portanto, para um aumento da angiogenese e maturação vascular, que associados à dilatação venosa progressiva e incompetência concomitante dos esfíncteres pré-capilares (derivados da idade avançada característica destes doentes), resultam em malformações arteriovenosas GI nos doentes com valvulopatia e síndrome de von Willebrand adquirida ⁽¹¹⁾.

Por fim, a associação entre estenose aórtica e angiodisplasia em doentes com síndrome de Heyde é comprovada pela resolução dos episódios de discrasia hemorrágica após

correção cirúrgica ou percutânea da estenose aórtica ^(5,11). Curiosamente, ainda que os episódios de hemorragia cessem, a correção da estenose aórtica não está associada a regressão da angiodisplasia, que se mantém visível à endoscopia, favorecendo a teoria que o mecanismo responsável pelos episódios de hemorragia é dependente da estenose aórtica ⁽¹¹⁾.

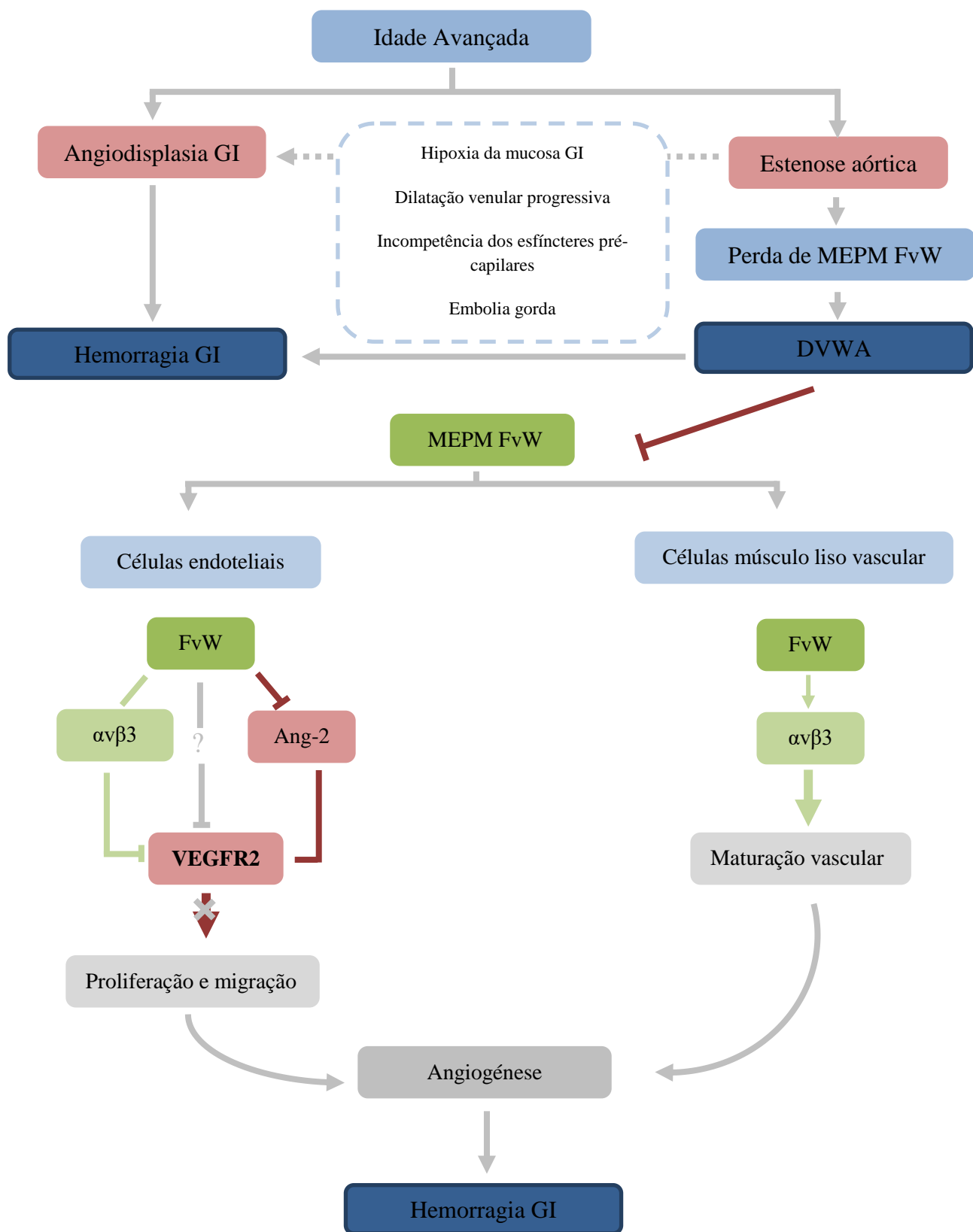


Ilustração 1- Fisiopatologia da Síndrome de Heyde. Esquema baseado na bibliografia ^(4,6).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de síndrome de Heyde baseia-se na presença concomitante de estenose aórtica, anemia secundária a angiodisplasia, e doença de vonWillebrand adquirida ⁽⁸⁾. O facto de se tratar de uma síndrome pouco prevalente, pouco conhecida por parte da comunidade médica, e que ocorre maioritariamente em indivíduos de idades avançadas, muitas vezes com episódios *minor* de hemorragia e anemia, faz com que muitas vezes este diagnóstico não seja pesquisado ⁽¹⁷⁾. Além disto, é importante ter em conta que muitas das técnicas diagnósticas utilizadas têm custos elevados, não estando disponíveis em todos os países, e que o tratamento continuado dos episódios agudos tem frequentemente custos inferiores ao da investigação etiológica, per si ⁽⁸⁾.

A localização da hemorragia, assim como o diagnóstico de doença de von Willebrand permanecem o grande desafio ao diagnóstico desta síndrome. ^(6,8) Assim, em doentes com anemia ou história de hemorragia digestiva recorrente, ou de novo, é importante ponderar quer a intervenção do episódio agudo, quer o estudo de uma possível patologia de base, nomeadamente S. de Heyde em indivíduos com estenose aórtica ⁽⁸⁾.

Angiodisplasia gastrointestinal

Em indivíduos com anemia ou hemorragia digestiva devem ser pesquisadas possíveis fontes de hemorragia digestiva, incluindo úlceras gástricas ou duodenais, doença diverticular, neoplasia e doença intestinal inflamatória ⁽⁶⁾. Neste sentido como primeira abordagem deve estar preconizado a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia.

A cápsula endoscópica permite a visualização do intestino delgado, sendo considerado um método seguro, reproduzível e de eficácia aceitável ⁽²⁸⁾. As grandes desvantagens desta técnica incluem a impossibilidade de identificar todas as lesões, nomeadamente do intestino delgado distal, de ter visibilidade limitada em situações de hemorragia ativa e a impossibilidade de intervir ^(8,28). A enteroscopia por balão ou duplo balão estão descritas como vantajosas para ultrapassar as limitações da cápsula endoscópica, e ainda que não permitam por si só realizar manobras diagnósticas e terapêuticas, produzem imagens de qualidade superior ⁽⁸⁾.

Endoscopicamente a angiodisplasia é caracterizada por lesões de pequenas dimensões (<5 mm), sem relevo, cor vermelho-cereja localizadas ao longo da mucosa GI ^(1,8). Pode

ainda ser possível visualizar uma mucosa mais pálida nas margens da lesão, conferindo um aspeto de “halo claro” (Ilustração 3) ⁽²⁸⁾. Corresponde a clusters de arteríolas submucosas com uma veia central proeminente distribuídos ao longo de todo o trato gastrointestinal, mais frequentemente no cólon direito e cego (75%), onde a espessura e tensão da parede parecem aumentar a predisposição a este tipo de lesões ^(7,8).

O sucesso de qualquer técnica endoscópica depende de vários fatores que incluem a experiência do operador, visibilidade, e a dimensão e localização da própria lesão. Estas lesões podem ainda ser confundidas com áreas de inflamação ou trauma, razão pela qual se recomenda a repetição quer da endoscopia digestiva alta, quer da colonoscopia, sobretudo em casos de elevada suspeição clínica ou quando o exame inicial é à partida de baixa qualidade, antes de investigar o intestino delgado ⁽²⁸⁾.

A utilização de técnicas radiográficas deve passar exclusivamente por doentes que se apresentem com hemorragia digestiva aguda cujas técnicas endoscópicas não foram capazes de identificar qualquer lesão, ou para confirmar a localização de lesões suspeitas visualizadas por endoscopia. Das técnicas disponíveis a com maior evidência no diagnóstico agudo de angiodisplasia destaca-se a angiografia uma vez que não exige preparação do intestino, permite a localização exata da lesão hemorrágica e respetiva embolização. No entanto, é sempre importante, como em qualquer procedimento ter em conta os riscos associados, nomeadamente, de isquémia intestinal. Por isto deve ser considerado maioritariamente em doentes com hemorragia grave, hemodinamicamente instáveis ⁽²⁸⁾.

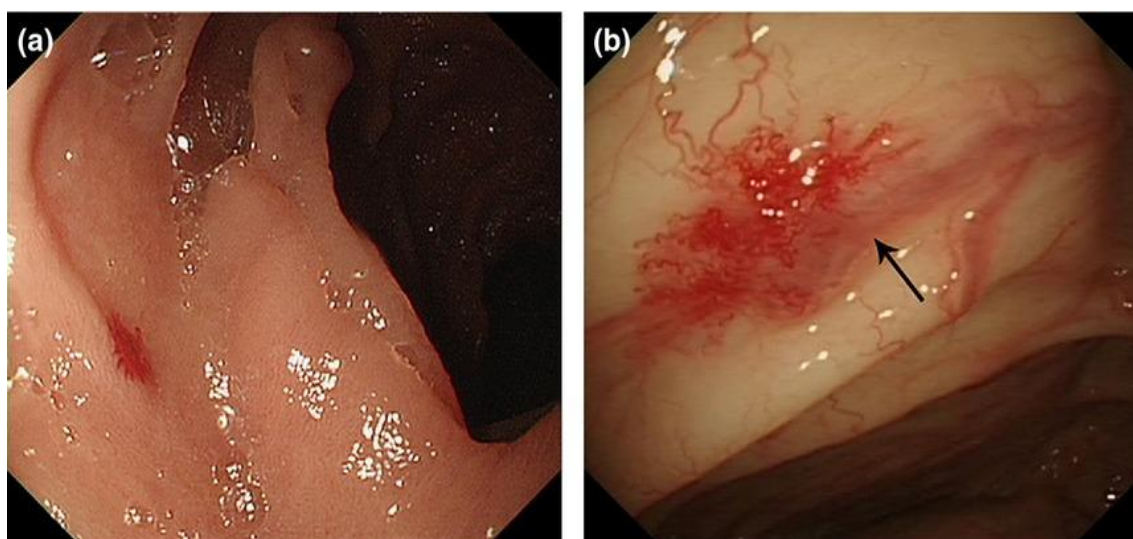


Ilustração 2 - Angiodisplasia do cólon em enteroscopia com balão. Imagem retirada de Sami, Al-Araji, & Ragunath 2013 "Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management" ⁽²⁹⁾.

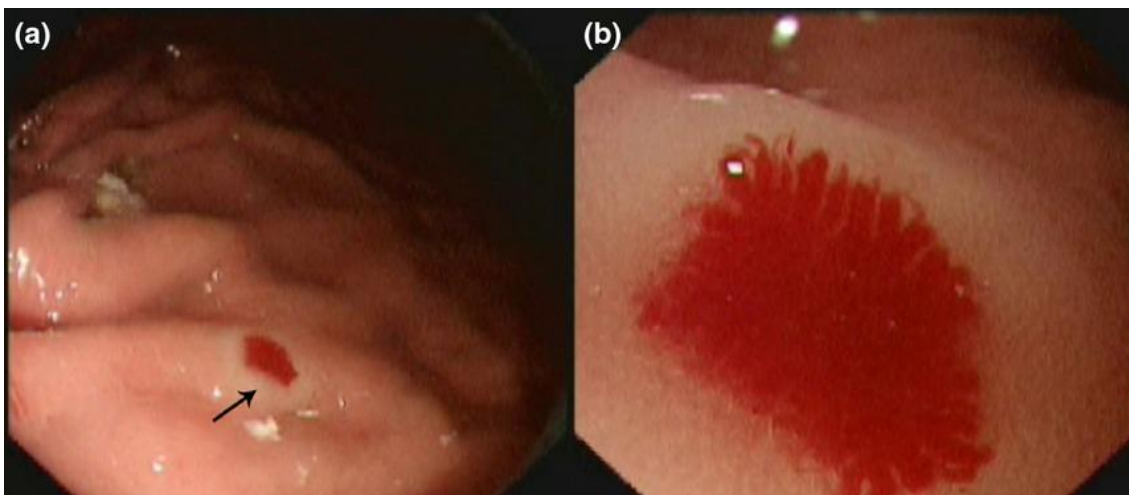


Ilustração 3 - “Halo claro” visualizado em enteroscopia com balão. Imagem adaptada de Sami, Al-Araji, & Ragunath, 2013 "Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management" ⁽²⁹⁾.

Caso não sejam identificadas lesões relevantes (como neoplasia do tubo GI, ou outra patologia GI), ou se identifique angiodisplasia, a possibilidade de doença valvular, e portanto síndrome de Heyde deve ser incluída nos diagnósticos possíveis ⁽⁶⁾. Blackshear et al. recomendam o estudo de estenose aórtica, com recurso a ecocardiograma, assim como o estudo do FvW (para exclusão de DVWA) ⁽⁴⁾.

Estenose aórtica

A pesquisa de estenose aórtica em doentes com angiodisplasia ou HD de causa desconhecida, deve ser realizada independentemente da presença de sintomas de estenose aórtica ⁽¹⁰⁾.

Apesar de os achados clínicos e radiográficos sugestivos, o exame *gold-standard* para o diagnóstico e avaliação da gravidade da estenose aórtica é o ecocardiograma com Doppler, uma vez que permite confirmar a presença de estenose aórtica, avaliar o grau de calcificação da válvula aórtica, a função ventricular esquerda e a espessura da parede ventricular ⁽¹⁰⁾.

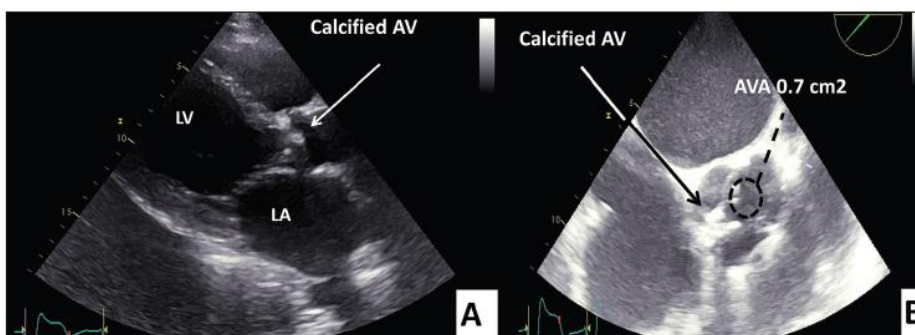


Ilustração 4

(A) Ecocardiograma transtorácico de válvula aórtica calcificada, condicionando EA grave. (B) AVA de 0,7cm². Retirado de Hudzik, Wilczek, & Gasior 2016 "Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis" ⁽⁶⁾.

Apesar de estar estabelecido que a prevalência de síndrome de Heyde está maioritariamente associada a estenose aórtica moderada a grave, o diagnóstico desta síndrome depende apenas da evidência de estenose aórtica, não estando estabelecidos quaisquer *cut-offs* de gravidade.

Doença de von Willebrand adquirida

Em doentes com angiodisplasia gastrointestinal hemorrágica ou anemia de causa desconhecida, a realização de um hemograma e estudo da coagulação é imperativa.

Dada a complexidade da fisiopatologia do próprio FvW, não existe até à data um teste que por si só seja suficiente para o diagnóstico de DVWA, estando portanto dependente de um conjunto de testes capazes de caracterizar diferentes aspetos quer da estrutura quer da função do FvW. Por fim, nenhum teste por si só, ou combinação de testes, tem sensibilidade suficiente para excluir o seu diagnóstico ^(6, 12).

Numa primeira abordagem recomenda-se a realização de testes sensíveis capazes de identificar distúrbios da coagulação. O estudo inicial deve incluir o tempo de tromboplastina parcial (APTT) e o tempo de protrombina (PT), assim como o PFA-100. Os resultados esperados podem ser consultados na Tabela 3 - Testes diagnósticos de Síndrome de von Willebrand tipo 2A adquirida Tabela 3.

O PFA-100 (analisador de função plaquetária) é altamente sensível na identificação de defeitos dos MEPM ⁽¹²⁾. Apesar do seu uso limitado em doentes com anemia (hemoglobina <10mg/dL), hemólise, trombocitopenia, ou sob medicação antiplaquetária, o PFA-100 encontra-se prolongado em 92% dos doentes com estenose aórtica grave, e 50% dos doentes com estenose aórtica moderada ^(12,30).

Tabela 3 - Testes diagnósticos de Síndrome de von Willebrand tipo 2A adquirida

Avaliação inicial

	Plaquetas	APTT	PFA-100
Indivíduo saudável	150-450 x10 ⁹	27-35 seg	<121seg
DVWA	N	N/↑	↑↑

APTT - tempo tromboplastina parcial ativada; **DVWA** - síndrome FvW adquirida tipo 2A; **PFA-100** - analisador da função plaquetária; N - normal; ↑ - ligeiramente aumentado; ↑↑ - moderadamente aumentado; ↑↑↑ - muito aumentado.

Adaptado de Hudzik, Wilczek, & Gasior, 2016 "Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis" ⁽⁶⁾.

Perante a suspeita de DVWA, devem ser pedidos testes mais específicos e que permitam um diagnóstico definitivo. Segundo (Tiede, et al., 2008) uma sensibilidade de 86% foi conseguida quando a DVA foi considerada em doentes com diminuição de pelo menos um dos seguintes testes ⁽¹²⁾:

- FvW:Ag <50 IU/dL → Quantifica os monómeros de FvW, independentemente da sua polimerização,
- Razão FvW:RCo/Ag <0.7 → Indica a presença de anticorpos inibitórios ou a perda seletiva/diminuição de MEPM,
- Razão FvW:CB/Ag <0.8 → Indica perda ou diminuição dos MEPM. Encontra-se diminuída em 67% dos doentes com estenose aórtica grave e em 25% dos doentes com estenose aórtica moderada.

Ainda que esta combinação permita um diagnóstico preliminar na maioria dos casos, perante suspeita clínica a DVWA não pode ser excluída apenas com base nesta avaliação. Recomenda-se a realização de eletroforese dos multímeros de FvW, o *gold-standard* para a deteção de anomalias estruturais ⁽¹²⁾.

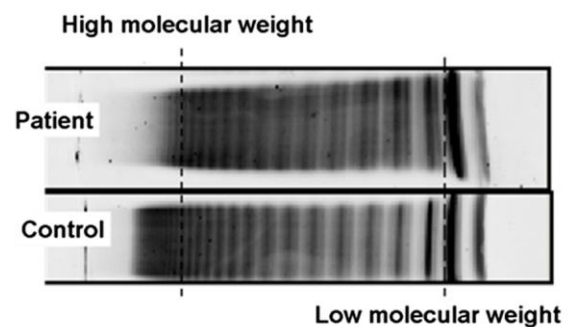


Ilustração 5 - Eletroforese de multímeros de FvW. Retirada de Blackshear, 2018 "Gastrointestinal Bleeding in Native and Prosthetic Valve Disease." ⁽²⁾.

A utilização de técnicas de imunohistoquímica (ELISA) permite a identificação de anticorpos anti-FvW, que apesar de não terem significado diagnóstico, parecem estar associados a uma maior frequência de episódios hemorrágicos, permitindo identificar casos de maior gravidade ⁽¹²⁾.

Tabela 4 – Testes diagnósticos de Síndrome de von Willebrand tipo 2A adquirida

Testes discriminatórios

	FvW:Ag	FvW:RCo	Razão FvW:RCo/FvW:Ag	Multímeros FvW*	FvW: CB	Razão FvW:CB/FvW:Ag
Indivíduo saudável	50-150 IU/dL	50-150 IU/dL	~1.0	Normal	50-200 IU/dL	~1.0
DVWA	N/↓	↓↓↓	<0.7	Alterado ↓↓↓ MEPM	↓↓↓	<0.8

DVWA - síndrome FvW adquirida tipo 2A; **FvW** - fator de von Willebrand; **FvW-Ag** - antígeno FvW; **FvW:RCo** - cofator ristocetina do FvW; **FVIII:C** - atividade coagulante do FVIII; **FvW:CB** - FvW ligado ao colagénio. N - normal; ↑ - ligeiramente aumentado; ↑↑ - moderadamente aumentado; ↑↑↑ - muito aumentado; MEPM - multímeros de elevado peso molecular.

*avaliado por eletroforese de gel.

Adaptado de Hudzik, Wilczek, & Gasior, 2016 "Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis"
(6).

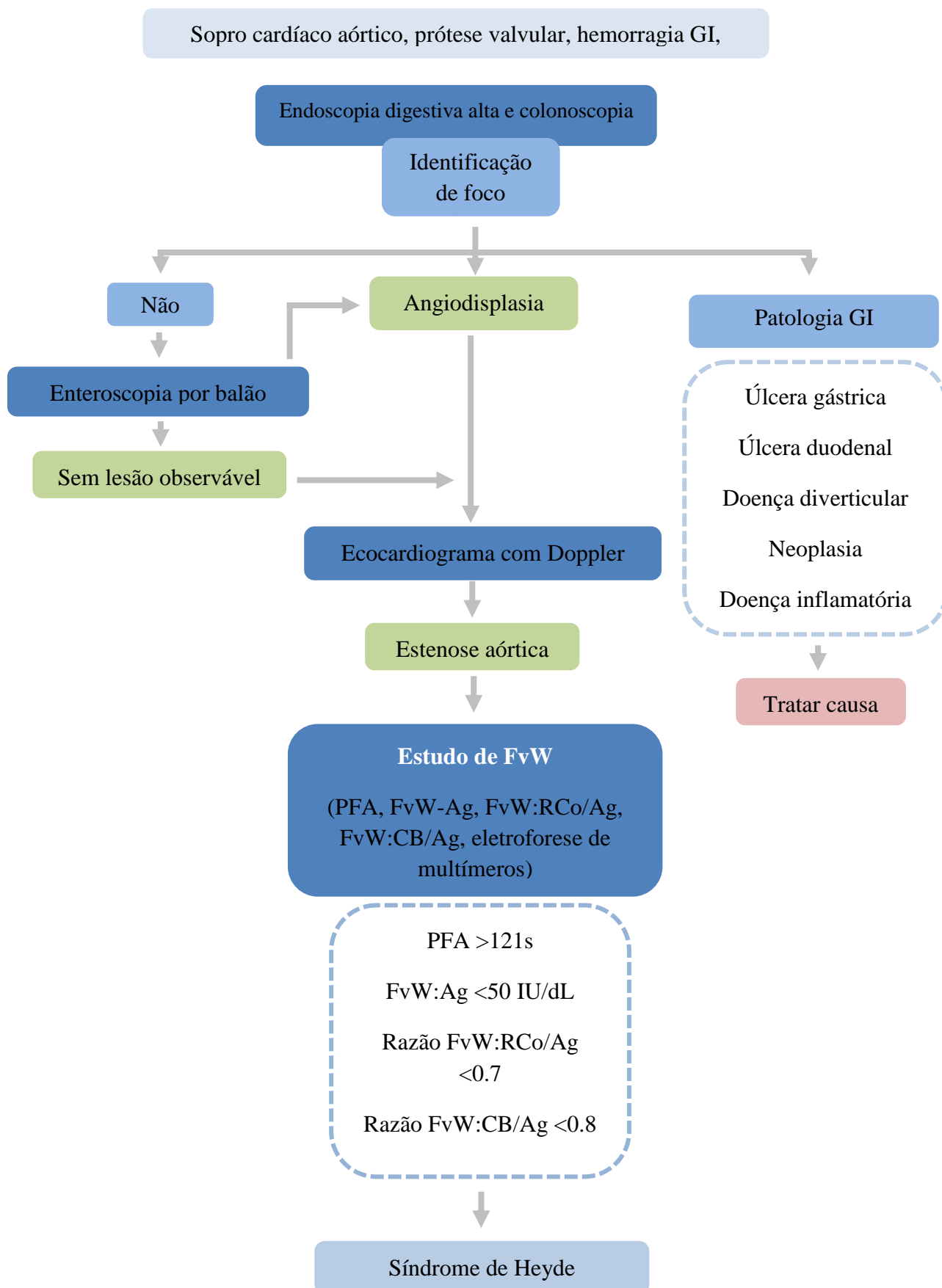


Ilustração 6 - Protocolo diagnóstico síndrome de Heyde.

TRATAMENTO

Perante o diagnóstico de síndrome de Heyde é importante uma abordagem multidisciplinar que englobe não só o tratamento da hemorragia aguda mas também o tratamento a longo prazo com o objetivo de diminuir recorrências.

Ainda que estejam disponíveis terapêuticas convencionais como técnicas endoscópicas e terapêutica farmacológica estas são muitas vezes ineficazes, sobretudo em situações de angiodisplasia difusa⁽³¹⁾. Vários estudos propõem que, tendo em conta o carácter crónico desta síndrome, estas técnicas sejam consideradas como uma ponte para o tratamento mais efetivo, a substituição valvular, ou em doentes com elevado risco cirúrgico^(6,11).

A história prévia de episódios hemorrágicos também parece ter importância na definição do tratamento destes doentes. De facto, Tosetto et al. demonstraram que a obtenção de um score hemorrágico/ *bleeding score* com base na história do doente tem maior valor preditor de hemorragia comparativamente à medição do FvW. Dito isto, a existência de uma história prévia de hemorragia prevê uma maior frequência e gravidade de futuros episódios hemorrágicos, justificando uma monitorização mais atenta e controlada na abordagem destes doentes⁽³²⁾.

Hemorragia digestiva aguda

Em situações de hemorragia aguda e uma vez identificadas lesões angiodisplásicas o tratamento deve ser decidido com base no tamanho, localização, número de lesões, e em critérios clínicos de gravidade que incluem estabilidade hemodinâmica, gravidade da anemia e quantidade de sangue perdido⁽²⁸⁾.

Um hematócrito diminuído associa-se a uma menor adesão plaquetária podendo exacerbar o risco hemorrágico já conhecido destes doentes. Assim, a correção da anemia com transfusão de unidades de concentrado eritrocitário associada a ferro endovenoso deve ser enfatizada^(31,33).

No subgrupo específico de indivíduos com síndrome de Heyde, ainda que não existam protocolos universalmente aceites, sugere-se seguir o protocolo de hemorragia digestiva

adequado, associado à normalização dos níveis de fator VIII e FvW ^(11,34). Isto pode ser conseguido com o uso de desmopressina, ou pela infusão de fatores de coagulação exógenos.

A desmopressina, análoga da vasopressina, parece associar-se a um aumento de 2 a 4 vezes dos níveis de fator VIII e FvW. De uma forma geral a dose pode ser repetida após 12 a 24 horas, e ainda que os efeitos secundários sejam na sua maioria ligeiros, recomenda-se uma primeira dose-teste (0.3 mg/kg), de forma a perceber a magnitude e duração da resposta individual, assim como a medição dos valores séricos de desmopressina 4 horas após a sua administração de forma a avaliar a sua clearance. Além disto, o aporte de fluidos deve ser limitado a 1500 mL nas 24 horas após administração da desmopressina de forma a prevenir a hiponatremia e eventuais alterações cardíacas ^(32, 34).

Tabela 5 - Tratamento com Desmopressina

Desmopressina EV	0,3 µg/Kg
Desmopressina intranasal	300 µg (150 µg por narina) Dose única de 150 µg , se doente com peso total <50 Kg
Desmopressina subcutânea	0.3 µg/Kg

Retirado de Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. 2016, November 24. Von Willebrand's Disease ⁽³⁴⁾.

A utilização de concentrado de fator VIII/FvW é o tratamento de eleição nestes doentes, sendo que quanto mais cedo for iniciada a infusão de fator VIII/FvW mais eficaz é o tratamento ⁽³¹⁾. O objetivo perante episódios agudos de hemorragia é o aumento espontâneo quer do FvW, quer do fator VIII, pelo que se recomenda a utilização de concentrados mistos, ou infusão concomitante de FvW puro com concentrado de fator VIII ⁽³⁴⁾.

Tabela 6 - Tratamento de hemorragia aguda com concentrado de FvW/fator VIII

Hemorragia	Dose	Objetivo terapêutico dos valores de atividade de FvW	Duração
Ligeira a moderada	20-40 U/Kg	Pico> 50-80 no 1ºdia; Basal> 30 depois do 1ºdia	1-3 dias
Grave	50 U/Kg	Pico> 100 no 1ºdia Basal> 50 depois do 1º dia	7-10 dias

Retirado de Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. 2016, November 24. Von Willebrand's Disease ⁽³⁴⁾.

A transfusão de concentrado plaquetário também parece uma opção eficaz em doentes com hemorragia grave, refratária à terapêutica com fator VII/FvW ^(31,34).

Estas medidas, associadas ou isoladas, parecem ter impacto significativo no prognóstico destes doentes pela diminuição das complicações hemorrágicas, sendo particularmente importantes no sentido de preparar e estabilizar o doente para abordagens terapêuticas mais invasivas, caso estas sejam indicadas ^(31,34).

Alguns autores sugerem o tratamento com agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico no controlo de hemorragias mucocutâneas, no entanto, ainda existe pouca evidência da sua eficácia e perfil de segurança em doentes com síndrome de Heyde ⁽³⁴⁾.

Pré-operatório

O reconhecimento do risco hemorrágico aumentado nos doentes com síndrome de Heyde é particularmente importante no contexto de procedimentos invasivos, em que o risco de complicações hemorrágicas *per si* é considerável.

Autores sugerem que, tendo em conta que esta síndrome é particularmente subdiagnosticada, o estudo qualitativo do FvW deverá ser incluído na avaliação pré-operatória dos doentes sujeitos a substituição valvular e antecedentes pessoais de hemorragia, transfusões prévias de UCE, anemia ou défice de ferro ⁽⁸⁾.

De facto, tal como acontece em situações de hemorragia aguda, estes doentes parecem beneficiar da correção de eventual anemia com UCE e ferro endovenoso, e de transfusões de concentrado plaquetário ^(8,31,34).

O tratamento profilático com desmopressina e concentrado de FvW/fator VIII, ainda que não esteja indicado rotineiramente, tem demonstrado resultados positivos, associando-se a uma diminuição das perdas hemorrágicas pós-operatórias em 42% dos casos ⁽³⁵⁾. Leebeek et al. recomendam que o tratamento com desmopressina e concentrado de FvW/fator VIII seja iniciado nestes doentes sempre que tenham indicação cirúrgica com o objetivo de conseguir valores estáveis de FvW e fator VIII > 100 IU/dL ⁽³⁴⁾.

A monitorização destes valores no período pós-operatório é particularmente importante quando se utiliza a solução de FvW puro, uma vez que o fator VIII pode atingir níveis suprafisiológicos predispondo o doente a um risco aumentado de complicações trombóticas (relatadas apenas esporadicamente) ⁽³⁴⁾.

Tabela 7 - Tratamento com concentrado de FvW/fator VIII em doente submetido a intervenção cirúrgica

Cirurgia	Dose	Objetivo terapêutico dos valores de atividade de FvW	Duração
Minor	30-60 U/Kg	Pico >50-80 no 1º dia Basal >30 depois de 1º dia	1-5 dias
Major	50-60 U/Kg	Pico >100 no 1º dia Basal >50 depois de 1º dia	7-10 dias

Retirado de Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. 2016, November 24. Von Willebrand's Disease⁽³⁴⁾.

Tratamento a longo prazo

1. Substituição cirúrgica da válvula aórtica

A substituição cirúrgica da válvula aórtica (ScVA) é recomendada como tratamento de 1ª linha em indivíduos com síndrome de Heyde ⁽²⁰⁾. Vários estudos reportam resultados semelhantes entre si, demonstrando resolução dos episódios de hemorragia em aproximadamente 90% dos doentes com angiodisplasia sujeitos a substituição cirúrgica da válvula aórtica ⁽⁵⁾.

No grupo reduzido de doentes em que se verifica recorrência dos episódios de hemorragia digestiva a sua frequência reduz para metade ⁽⁹⁾. Thompson et al referem como fator de risco para recorrência de hemorragia gastrointestinal após-ScVA bem-sucedida a localização das lesões angiodisplásicas no cólon direito ou duodeno ⁽⁹⁾.

Relativamente ao estudo do FvW, ainda que inicialmente se verifique a correção dos valores de PFA e dos multímeros de elevado peso molecular em todos os doentes entre o 1º e o 7º dia pós-ScVA, Vicentelli et al demonstraram que estas alterações não se mantêm estáveis ao longo do tempo, verificando-se uma diminuição dos níveis de multímeros de elevado peso molecular em 74% dos doentes 6 meses após-ScVA ⁽¹⁴⁾.

De facto, durante o seguimento destes doentes a avaliação ecocardiográfica identificou *mismatch* prótese-doente em 26% dos doentes, assim como casos de *leak* paravalvular/valvular e de degenerescência da prótese biológica. Estas situações parecem justificar as alterações hemostáticas referidas e estar associadas a um maior risco de recorrência tardia de hemorragia gastrointestinal ^(11,14). A identificação e posterior correção cirúrgica destes defeitos tem-se mostrado altamente eficaz, evidenciando o carácter curativo da ScVA em doentes com síndrome de Heyde, bem como a necessidade de seguimento a médio e longo prazo destes doentes com base na avaliação clínica e ecocardiográfica, mas também do próprio estudo do FvW ^(5,11).

Ainda que eficaz, a ScVA é um procedimento altamente invasivo, com necessidade de bypass cardiopulmonar, anticoagulação com doses elevadas de heparina, e que se associa a um risco considerável de hemorragia pós-operatória, aumentado em indivíduos com história prévia de hemorragia GI, e com défice significativo de MEPM ^(14,20).

2. Implantação percutânea da válvula aórtica (TAVI)

Vários estudos têm vindo a mostrar a eficácia da implantação percutânea da válvula aórtica (TAVI), demonstrando resultados sobreponíveis e até mesmo superiores comparativamente à substituição cirúrgica da válvula aórtica em indivíduos com contraindicação para ScVA, diátese hemorrágica e elevado risco cirúrgico (idade avançada, múltiplas comorbilidades, e sob dupla antiagregação plaquetária) ⁽²⁰⁾.

No subgrupo específico de doentes com estenose aórtica e défice de MEPM, A. Sedaghat et al demonstraram que, tal como verificado em doentes sujeitos a ScVA, a TAVI resulta na rápida reconstituição dos multímeros de elevado peso molecular. O mesmo estudo veio ainda corroborar a associação deste procedimento com um aumento quer da concentração quer da atividade do antigénio específico do FvW, propondo assim a existência de um efeito quantitativo da TAVI sobre o FvW ⁽³⁶⁾.

Além disto, vários estudos têm evidenciado o papel do estudo qualitativo do FvW como um importante preditor da eficácia da TAVI. De facto, em 183 doentes submetidos a TAVI foi possível identificar uma rápida diminuição do PFA e recuperação dos níveis de MEPM num total de 137 doentes, 5 a 15 minutos após a implantação da prótese valvular. Nos restantes 46 doentes a realização de um ecocardiograma transesofágico permitiu observar a presença de regurgitação aórtica secundária a *leak* paravalvular moderado a grave ⁽³⁷⁾.

Estes achados são particularmente importantes uma vez que a regurgitação aórtica paravalvular moderada a grave além de particularmente prevalente em doentes submetidos a TAVI (entre 10 a 30% *vs* 4% na ScVA), foi identificada como um preditor independente de hemorragia tardia (isto é, episódios de hemorragia que ocorrem >30 dias pós-TAVI) ^(19,38,39). Estes episódios, presentes apenas em aproximadamente 5.9 a 6.8 % da população submetida a TAVI, ocorrem maioritariamente nos primeiros 6 meses e são mais frequentemente de origem gastrointestinal (40%). De uma forma geral associam-se a um aumento significativo da mortalidade (incluindo causas cardíacas e não-cardíacas), assim como a um risco aumentado de acidente cerebrovascular, reinternamento e insuficiência renal aguda com necessidade de diálise (3.5% *vs* 1.9%) ⁽³⁹⁾.

Outros fatores como a presença de fibrilação auricular ou flutter auricular, hipertrofia ventricular esquerda, e níveis de hemoglobina basais baixos também foram identificados por Génereux et al. como preditores independentes de hemorragia tardia. No entanto, a regurgitação aórtica valvular diz respeito ao único fator dependente do procedimento *per si*, razão pela qual é considerado o “calcanhar de Aquiles” da TAVI ^(37,39).

É neste contexto que vários autores se têm focado na aplicação dos estudos do FvW em tempo-real, de forma a permitir perceber aquando da intervenção eventuais falhas passíveis de correção ⁽⁵⁾. De facto, Eric van Belle et al. demonstraram que a partir do estudo do PFA em tempo real, é possível distinguir doentes com regurgitação aórtica (PFA <180segundos, medido após implantação da válvula aórtica), dos doentes sem regurgitação aórtica (PFA <140segundos) ⁽¹⁹⁾. O PFA tem assim elevada sensibilidade, especificidade, e valor preditivo negativo (VPN) para identificar a ausência de regurgitação aórtica residual ⁽³⁷⁾. Por fim, faz todo o sentido que quer o PFA quer os

níveis de MEPM tenham valor prognóstico, sendo que a sua não correção está associada a pior prognóstico e a uma maior mortalidade a 1 ano⁽³⁷⁾.

Outro ponto que importa abordar são as complicações hemorrágicas precoces, ou imediatas associadas à TAVI, que, apesar de associadas a um aumento da morbidade e mortalidade nos primeiros 30 dias pós-TAVI, não parecem ser influenciadas pela presença de regurgitação aórtica paravalvular⁽³⁹⁾. De facto, não existem diferenças na incidência destes eventos hemorrágicos entre doentes com ou sem valores anormais de MEPM previamente à TAVI⁽²⁰⁾.

Além disto, a TAVI associa-se a uma menor necessidade de transfusão de unidades de concentrado eritrocitário nos 30 dias pós-TAVI quando comparada com o mesmo período pós-ScVA. Spangenberd et al. verificaram uma diferença de quase 50% entre grupos que parece ser justificada pelo facto dos episódios de hemorragia associados à ScVA serem, na sua maioria, atribuídos a feridas operatórias significativamente maiores e locais de drenagem. Além disto, a ScVA constitui uma intervenção hemostaticamente mais agressiva com necessidade de bypass cardiopulmonar que implica, *per si*, uma exposição da corrente sanguínea a um ambiente de elevada tensão de cisalhamento que favorece a diátese hemorrágica em doentes com défice prévio de MEPM⁽²⁰⁾.

Estes dados favorecem a realização de TAVI em doentes com estenose aórtica e défice de MEPM de FvW⁽²⁰⁾.

2.1 Dilatação por balão pós-TAVI

Dado o impacto da regurgitação aórtica paravalvular pós-TAVI na mortalidade e morbidade destes doentes, vários autores têm proposto a realização de dilatação por balão pós-TAVI (DPT) como um método complementar capaz de diminuir a sua incidência⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

De facto, a dilatação da prótese valvular após a sua implantação associa-se a um aumento do diâmetro mínimo da prótese valvular em 1.9 mm, uma melhor irrigação e uma melhor aposição entre o anel aórtico e o *cuff* da prótese valvular, contribuindo portanto para uma melhoria significativa e até mesmo resolução da regurgitação aórtica secundária a *leak* paravalvular^(37,41,42).

Harrison et al., analisaram 3532 doentes submetidos a TAVI com próteses autoexpansíveis, sendo que aproximadamente 22% dos doentes necessitaram de dilatação pós-TAVI de forma a reduzir a regurgitação paravalvular residual. Em 75,6% dos casos foi possível registar uma diminuição significativa da regurgitação paravalvular moderada a grave ⁽⁴²⁾.

Estes estudos permitiram ainda o reconhecimento de fatores preditores de regurgitação aórtica e por consequente de necessidade de dilatação pós-TAVI ^(38,40-42).

- Dimensões do anel aórtico,
- Prótese valvular grande ou demasiado pequena,
- Calcificação da raiz aórtica,
- Gradiente transvalvular aumentado,
- Gravidade da regurgitação aórtica paravalvular,
- Má colocação /*underdeployment* da prótese valvular,
- Abordagem transfemoral.

Curiosamente a realização de dilatação pré-TAVI parece não ter influência sobre a necessidade de dilatação pós-TAVI ⁽⁴²⁾.

Além disto, Harrison et al demonstraram que, ainda que inicialmente se tenha associado esta técnica a um aumento do risco de acidentes cerebrovasculares, esta associação não se verifica. Por outro lado, os doentes sujeitos a DPT apresentaram maior incidência de lesão renal aguda, o que por si só se associa a uma maior mortalidade pós-TAVI ⁽⁴²⁾.

Esta técnica, conseguida com próteses valvulares autoexpansíveis ou com utilização de um balão independente (valvuloplastia por balão), é atualmente considerada a abordagem de primeira linha em doentes com regurgitação pós-TAVI, sendo que a sua identificação em tempo-real, de acordo com os valores de PFA, representa uma medida com impacto significativo na vida destes doentes ⁽⁴¹⁾.

3. Valvuloplastia aórtica por balão

A valvuloplastia aórtica por Balão (VAB), é uma técnica utilizada maioritariamente em idade pediátrica apresentando resultados muito limitados quando utilizada isoladamente no tratamento de estenose aórtica no adulto. Segundo as guidelines de estenose aórtica da European Society of Cardiology CardioMed (3ed.) a VAB deve ser considerada

como uma ponte para a ScVA ou TAVI em doentes hemodinamicamente instáveis ou em doentes sintomáticos com estenose aórtica grave que necessitem de cirurgia não-cardíaca urgente ⁽¹⁰⁾.

No subgrupo específico de doentes com déficit de MEPM, o papel da VAB é igualmente limitado já que vários autores referem alterações ligeiras, na sua maioria caracterizadas como insignificantes, nos parâmetros qualitativos e quantitativos do FvW após dilatação valvular ^(5,19,22). No entanto, em casos selecionados, têm sido propostas algumas aplicações da VAB nestes doentes.

Bender et al. avaliaram um grupo de 64 doentes de elevado risco cirúrgico (idade média de 74 anos e comorbilidades significativas) e estenose aórtica grave sintomática propostos a VAB. Ainda que decepcionantes comparativamente aos resultados obtidos com a ScVA ou TAVI, este estudo veio reforçar o potencial da valvuloplastia aórtica por balão em contexto de cuidados paliativos em doentes gravemente sintomáticos. Além disto, dada a incidência aumentada de hemorragia intraoperatória em doentes com DvWA, as alterações verificadas a nível dos parâmetros hemostáticos, ainda que ligeiras, podem ser benéficas no sentido de diminuir o risco hemorrágico em doentes com necessidade de intervenção cirúrgica de qualquer natureza, que inclui TAVI e ScVA ⁽²²⁾.

Além disto, a VAB pode ser utilizada como abordagem inicial aquando da TAVI de forma a facilitar o acesso do cateter e implantação da válvula no anel aórtico, assim como diminuir a probabilidade de oclusão coronária pelos folhetos valvulares ⁽⁴¹⁾.

Curiosamente, Belle et al., demonstraram que a dilatação da válvula aórtica como abordagem inicial da TAVI não tem impacto imediato significativo nos níveis de MEPM após implantação da prótese valvular, sugerindo que, para efeitos hemostáticos, ambos os procedimentos devem ser feitos em tempos diferentes, isto é, a TAVI deve ser realizada apenas após verificação do aumento dos níveis de MEPM decorrentes da VAB ^(11,19).

4. Terapêutica antitrombótica

A terapêutica antitrombótica no seguimento de substituição valvular, seja ela cirúrgica ou por implantação percutânea da prótese valvular, é particularmente importante no subgrupo de doentes com síndrome de Heyde.

Ainda que as intervenções aqui discutidas apresentem taxas de sucesso elevadas, situações de insucesso com *mismatch* prótese-doente, regurgitação aórtica paravalvular e degenerescência da válvula são uma realidade e associam-se a recorrência da doença de von Willebrand adquirida e por consequente, síndrome de Heyde. Nestes casos a anticoagulação oral crónica após substituição da válvula aórtica aumenta o risco de reincidência dos episódios de hemorragia ⁽¹¹⁾.

Posto isto, e ainda que os estudos não mostrem uma diferença significativa na recorrência de episódios de hemorragia em doentes com substituição valvular bem-sucedida com prótese mecânica versus prótese biológica, em doentes com Síndrome de Heyde recomenda-se a utilização de próteses biológicas, de forma a evitar a anticoagulação a longo prazo, sobretudo perante doentes com mais de 65 anos, ou com contraindicação para anticoagulação a longo prazo ^(9,14,43).

Doses baixas de ácido acetilsalicílico (AAS) (75-100mg/dia) devem ser consideradas nos primeiros 3 meses após substituição valvular com prótese biológica, preferencialmente ao esquema de anticoagulação. Em doentes sujeitos a TAVI recomenda-se dupla antiagregação plaquetária (baixa dose de AAS associada a Clopidogrel) durante 3-6 meses, seguida de monoterapia crónica com antiagregante oral ⁽⁴⁴⁾. Dado que o uso de AAS pode aumentar o risco de hemorragia GI, uma revisão sistemática e meta-análise (Gandhi et al., 2015) mostrou que dupla antiagregação após-TAVI não tem qualquer benefício sobre o uso de apenas um antiagregante em termos de redução de eventos isquémicos. Sendo que no futuro deve ser considerada monoterapia com Clopidogrel ⁽⁴⁵⁾.

Por outro lado, vários estudos relatam a presença de trombose no primeiro mês pós-substituição valvular, defendendo a utilização de anticoagulação oral ^(45,46). No entanto, e contrariamente ao previamente relatado, Yanagisawa et al, 2019 demonstraram não existir diferença entre o uso ou não, de varfarina na incidência de trombose precoce, pelo que, ainda que o tratamento com varfarina continue a ser o tratamento recomendado nestas situações, a sua indicação/benefício profilático é controverso ⁽⁴³⁾.

5. Ressecção intestinal

A ressecção intestinal, ainda que inicialmente considerada nestes doentes, atualmente representa a última abordagem em doentes com síndrome de Heyde.

Ainda que teoricamente esta cirurgia tenha potencial curativo verifica-se reincidência dos episódios de hemorragia gastrointestinal em 50 % dos casos e, dado o perfil destes doentes, apresenta taxas de mortalidade consideráveis (10-50%) ⁽⁸⁾.

Assim, a ressecção intestinal, parcial ou completa, é reservada para doentes com episódios agudos de hemorragia grave não controlada por terapêutica farmacológica ou endoscópica, ou para doentes com episódios recorrentes de hemorragia, 1) com necessidade de transfusões seriadas, 2) em que seja possível identificar a localização da lesão hemorrágica, 3) em que as outras opções terapêuticas, como a substituição valvular, técnicas endoscópicas e farmacológicas não sejam possíveis ou suficientes no controlo dos episódios hemorrágicos ^(8,29).

Técnicas endoscópicas

Relativamente à intervenção endoscópica, a coagulação por árgon-plasma é a técnica endoscópica mais utilizada no tratamento de lesões angiodisplásicas do trato gastrointestinal. Num estudo que compara as diferentes técnicas endoscópicas no tratamento de angiodisplasia intestinal, a coagulação por árgon-plasma foi considerada uma técnica eficaz, reprodutível, e com baixo risco de complicações (1.7%) ⁽²⁹⁾.

A taxa de recorrência em lesões do intestino delgado foi de 11-19% aos 18 meses, e de 2 e 10% em lesões do cólon, num seguimento de 1 e 2 anos, respetivamente. A injeção submucosa de uma solução salina (com ou sem adrenalina) antes da coagulação por árgon-plasma reduz o risco de lesão profunda dos tecidos, e é recomendada em lesões >10mm localizadas no cólon direito, onde a parede intestinal é mais fina ⁽²⁹⁾.

Outras opções endoscópicas incluem a eletrocoagulação (bipolar-multipolar) e fotocoagulação, no entanto estas devem ser ponderadas individualmente consoante o risco-benefício, uma vez que ainda existem poucas evidências relativamente à sua aplicação na síndrome de Heyde. Além disto, a eletrocoagulação associa-se a uma maior taxa de complicações (sobretudo em lesões do cólon ascendente e cego) e de recorrência de hemorragia aguda (53% em 3 anos) ⁽²⁹⁾.

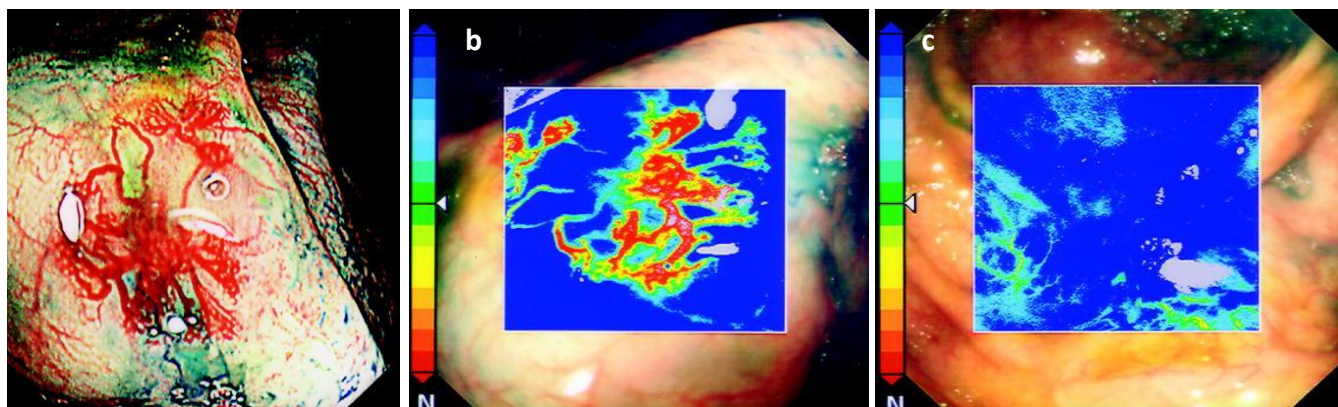


Ilustração 7 - A utilização de índices de hemoglobina (Hb) como apoio à coagulação por árgon-plasma facilita o isolamento de lesões angiodisplásicas, ricas em vascularização. Nesta imagem (b) podemos observar a marcação de áreas hipervasculares (em tons quentes – laranja/vermelho) que correspondem a lesões angiodisplásicas. Em (c) podemos observar a mesma área após coagulação por árgon-plasma. É possível observar ablação completa da lesão vascular demonstrada por uma área hipoperfundida, marcada a azul.

Retirado de Hurlstone, D. P., Karageh, M., Sanders, D. S., & Hospital, R. H. (2006). The Olympus EVIS LUCERA Variable Indices of Haemoglobin Chart Function : a Novel Technique for Establishing the Completeness of Vascular Mucosal Ablation in Colonic Angiodysplasia, 2006 ⁽⁴⁷⁾.

Angiografia terapêutica

A intervenção angiográfica está associada a uma elevada taxa de recorrências e complicações, que incluem vasoconstrição sistêmica e isquemia. É portanto contraindicada em indivíduos com doença arterial coronária, hipertensão grave, doença vascular periférica e arritmias. Ainda assim, deve ser considerada em doentes com hemorragia digestiva aguda refratária a outras técnicas endoscópicas, ou como alternativa à cirurgia em indivíduos com elevado risco cirúrgico ⁽²⁹⁾.

Tratamento farmacológico

A utilização de terapêutica farmacológica em doentes com síndrome de Heyde surge como uma opção conservadora de controlo sintomático em doentes que pelas suas características individuais, como idade avançada, necessidade de anticoagulação, e presença de co-morbilidades, não têm indicação para as opções terapêuticas previamente discutidas. Ainda mais, com o avançar da idade sabe-se que os episódios hemorrágicos tendem não só a aumentar de frequência como de gravidade, pelo que a utilização de terapêutica farmacológica neste grupo específico é de especial relevância ^(11, 48).

As diferentes opções farmacológicas disponíveis atuam nos principais mecanismos descritos para a Síndrome de Heyde no sentido de promover a estabilização hemostática e angiogénica (isto é, das lesões angiodisplásicas), e assim diminuir a frequência de

episódios de hemorragia, a necessidade de transfusões e eventuais complicações com impacto na morbimortalidade destes doentes.

1. Desmopressina e concentrado de FvW/fator VIII

A aplicação da desmopressina, em associação com concentrado de FvW/fator VIII no controlo da hemorragia aguda é amplamente recomendado, por outro lado, a sua utilização como terapêutica de longo prazo, é controversa e os autores recomendam uma avaliação individual dos benefícios desta terapêutica^(34, 49).

No caso específico do concentrado de FvW/fator VIII ainda que amplamente utilizado como profilaxia de eventos hemorrágicos em doentes com hemofilia, o mesmo não acontece em doentes com doença de von Willebrand⁽³⁴⁾. O primeiro estudo prospetivo sobre esta questão mostrou existir um benefício claro na utilização de uma dose profilática de concentrado de FvW/fator VIII na doença de von Willebrand, no entanto abrangia apenas 11 pessoas, não representando portanto evidência suficiente para que o tratamento profilático com concentrado de FvW/fator VIII seja aconselhado rotineiramente⁽⁴⁹⁾.

2. Tratamento hormonal

Vários estudos e casos clínicos têm proposto a utilização de combinados de estrogénio-progesterona na profilaxia dos episódios hemorrágicos em doentes com angiodisplasia intestinal⁽⁵⁰⁾.

Van Cutsem et al. reportaram pela primeira vez a eficácia do tratamento hormonal em 9 doentes com angiodisplasia e elevada frequência de episódios de hemorragia com necessidade de transfusão de UCE, previamente ao tratamento⁽⁵¹⁾. Têm sido propostos diversos mecanismos no sentido de explicar o efeito do tratamento hormonal nas malformações arteriovenosas, e ainda que não estejam totalmente esclarecidos, a avaliação microscópica de peças biopsadas de doentes sob tratamento hormonal mostram diminuição do número e dimensão das lesões angiodisplásicas, com restauração da continuidade dos vasos sanguíneos^(52, 53).

No entanto, a eficácia do tratamento hormonal no subgrupo específico de doentes com angiodisplasia não é consensual. Como já reportado em outras meta análises, Junquera et al. demonstraram não existir benefício do tratamento hormonal sobre o placebo, com

recidiva dos episódios de hemorragia em 46% dos doentes sob placebo e em 39% sob tratamento com esteróides e progesterona. Da mesma forma, o tratamento hormonal não teve qualquer benefício sob a necessidade de transfusão de UCE ou ferro. Ainda mais, verificaram um maior número de efeitos secundários adversos no grupo sob tratamento (45% vs. 14%) ^(54, 55).

De facto, a associação deste tratamento com os respetivos efeitos secundários, nomeadamente tromboembolismo, torna esta opção pouco recomendada e sem indicação em doentes com hemorragia refratária secundária a angiodisplasia intestinal ⁽⁵⁵⁾.

Por outro lado, o tamoxifeno, agente antagonista dos estrogénios, demonstrou ser eficaz na redução de episódios de epistaxis em doentes com telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) ^(4, 56). Ainda que sejam necessários estudos específicos sobre o efeito do tamoxifeno em doentes com angiodisplasia, alguns autores sugerem a sua incorporação nos protocolos de tratamento de doentes com angiodisplasia e hemorragia refratária ⁽⁵⁶⁾.

3. Talidomida

A talidomida além de ação anti-inflamatória e imunomoduladora, tem propriedades antiangiogénicas, suprimindo o VEGF expresso nas lesões angiodisplásicas observadas nos doentes com síndrome de Heyde ^(28, 57).

Vários estudos e *case-reports* demonstraram a eficácia do uso de agentes anti-VEGF no tratamento de hemorragia refratária, secundária a angiodisplasia gastrointestinal ^(28, 29, 57-62). Ge et al. reportaram resolução dos episódios de hemorragia gastrointestinal em 46.4% dos doentes sob o tratamento com talidomida, bem como uma diminuição de 50% da taxa de transfusões e hospitalizações (39% vs. 100%). A frequência e duração dos episódios hemorrágicos, diminuiu consideravelmente em todos os doentes ⁽⁵⁷⁾. Chen et al reportaram resultados semelhantes em 80 doentes, documentados na Tabela 9 ⁽⁶³⁾.

Tabela 8 - Resposta ao tratamento com Talidomida

	Follow up (1ºano) (n=80)	Follow up (após 1º ano) (n=78)
Resolução dos episódios de hemorragia GI	41.3%	38.5%
Recorrência de episódios de hemorragia GI	27.5%	32.1%
Diminuição dos episódios durante tratamento com Talidomida	8.8%	20.5%
Sem resposta	22.5%	20.5%
Taxa geral de resposta ao tratamento	77.5%	79.5%

Retirado de Chen, H., Fu, S., Feng, N., Chen, H., Gao, Y., Zhao, Y., Ge, Z. (2016). “Bleeding recurrence in patients with gastrointestinal vascular malformation after thalidomide.”⁽⁶³⁾.

Além de eficácia clínica, Bauditz et al. demonstraram regressão das lesões angiodisplásicas com alteração do seu aspeto macro e microscópico. Ao fim de 3 meses de tratamento com Talidomida 200 mg/dia, foi possível observar diminuição do número, tamanho e descoloração das lesões angiodisplásicas, sugestivo de atrofia vascular⁽⁶¹⁾.

Na literatura disponível encontram-se descritas doses diárias de Talidomida que variam entre os 50-400 mg/dia. De uma forma geral, as doses elevadas deste fármaco associam-se às suas propriedades imunomoduladoras (anti-TNF), enquanto doses <200 mg/dia estão mais associadas aos seus efeitos antiangiogénicos⁽⁵³⁾. No entanto, ainda não foi possível estabelecer a dose mais indicada no tratamento de hemorragia refratária por angiodisplasia⁽²⁸⁾.

Isto é particularmente importante dada a taxa considerável de efeitos secundários descritos em doentes sob terapêutica com Talidomida (60% – 100%)⁽⁶³⁾.

De facto, a Talidomida ainda que benéfica deve ser utilizada de forma cautelosa já que os efeitos secundários descritos são, na sua maioria, dose-dependentes⁽²⁸⁾. Com base nos estudos existentes recomenda-se iniciar o tratamento com Talidomida 50 mg/dia, dose raramente associada a efeitos adversos e que mostrou ser eficaz em 81% dos doentes, e se necessário aumentar a dose progressivamente até uma dose máxima de 100

mg/dia, que deve ser reservada para doentes dependentes de transfusões ^(29, 64). Além disto, ainda que na sua maioria os efeitos resolvam com terapêutica sintomática ou 4-8 semanas após interrupção do tratamento, recomenda-se a utilização de doses inferiores de talidomida em doentes com insuficiência hepática, renal ou cardíaca ^(28, 57, 58, 65).

Em situações de recorrência dos episódios de hemorragia após o tratamento, é imperativo reavaliar o doente de forma a documentar a persistência das lesões angiodisplásicas antes de iniciar um novo ciclo de Talidomida ⁽²⁸⁾.

A Talidomida é contraindicada em doentes com neuropatia periférica, mulheres grávidas (pelos seus efeitos teratogénicos) e em doentes com infeção ativa (pela sua ação imunomoduladora) ⁽⁵⁸⁾.

Por fim, a lenalidomida, um análogo da Talidomida, tem sido descrita como uma alternativa superior em eficácia e segurança, no entanto, ainda existem poucos estudos relativamente à sua aplicação no grupo específico de doentes com angiodisplasia ^(29,63).

4. Octreótido

Os análogos da somatostatina, amplamente utilizados na abordagem de hemorragia digestiva alta no contexto de varizes esofágicas, têm demonstrado igual eficácia no controlo de hemorragia digestiva secundária a angiodisplasia ⁽⁵⁹⁾. A ação de fármacos como o octreótido no controlo da hemorragia é multifatorial, dependendo da sua ação vasoconstritora, do aumento da adesão plaquetária, inibição do VEGF e diminuição da circulação esplâncnica ^(29, 59).

Tal como verificado com a talidomida ainda existem poucos estudos relativamente à eficácia do octreótido no tratamento de angiodisplasia, sendo que as recomendações para a sua utilização baseiam-se maioritariamente em *case-reports* e estudos com um número reduzido de doentes.

G. Nardone et al., identificaram as seguintes variáveis como preditores de baixa resposta clínica ao tratamento com análogos da somatostatina:

- Idade > 65 anos,
- Sexo masculino,
- Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC),
- Doença renal crónica,

Apesar da necessidade de terapêutica antiplaquetária crónica esteja associada a uma resposta inferior a este tratamento, o octreótido demonstrou eficácia em 42% destes doentes ⁽⁶⁹⁾.

Relativamente aos efeitos secundários associados, estão presentes numa pequena parte dos doentes e são na sua maioria ligeiros a moderados, não implicando interrupção do tratamento. Holleran et al. descrevem 5 casos de complicações de maior gravidade como trombocitopenia, coledocolitíase e sépsis, que apesar de obrigarem interrupção do tratamento, resolveram com medidas conservadoras ⁽⁶⁷⁾.

Os análogos da somatostatina representam assim uma opção segura e eficaz no controlo de hemorragia refratária em doentes com angiodisplasia, com lesões ocultas ou de difícil acesso, e com contra-indicação cirúrgica. Pode ser utilizado como terapêutica a longo prazo ou de forma transitória, como “ponte” para uma intervenção mais invasiva. ^(59, 66, 67, 69) A existência de uma formulação intramuscular permitindo a administração mensal tem a vantagem de facilitar a adesão terapêutica ⁽²⁹⁾.

A associação entre Octreótido e Talidomida tem sido proposta como uma alternativa igualmente eficaz nestes doentes, com a vantagem de permitir uma melhor gestão dos efeitos secundários decorrentes de cada um dos fármacos ⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSÃO

Esta tese teve como principal objetivo o reconhecimento da síndrome de Heyde como uma entidade que, ainda que altamente desconhecida, subdiagnosticada, multidisciplinar e complexa, merece a atenção da comunidade médica, sobretudo num mundo em que a esperança média de vida tem vindo a aumentar, e em que os custos e recursos hospitalares merecem uma gestão cada vez mais atenta, justificada e no final, com o máximo benefício para o doente.

Dada a elevada prevalência quer da estenose aórtica, quer da angiodisplasia intestinal na comunidade mais envelhecida, e a prevalência de episódios de hemorragia gastrointestinal agudos como causa importante de visita ao serviço de urgências, a criação de um protocolo que permita a identificação dos indivíduos com síndrome de Heyde e a partir daí a sua orientação é fundamental.

Assim, perante indivíduos com risco aumentado para esta síndrome, isto é, indivíduos de idade avançada, com história de anemia ferropénica persistente, ou episódios de hemorragia gastrointestinal recorrentes, com ou sem diagnóstico prévio de estenose aórtica, propõe-se uma investigação etiológica, como mostra a Ilustração 6 - Protocolo diagnóstico síndrome de Heyde.

Uma vez feito o diagnóstico, a avaliação individual de cada doente é fundamental, com reconhecimento de comorbilidades importantes, idade, estilo de vida, frequência de episódios hemorrágicos e tratamentos prévios.

De uma forma geral, recomenda-se como tratamento de eleição a substituição valvular, sendo que a substituição percutânea associa-se a maior eficácia a longo prazo, com menos recorrências e menor risco para o doente. Além disto, quando comparada com a ScVA, a TAVI permite a utilização do próprio FvW, nomeadamente pela medição do PFA, como biomarcador em tempo real da eficácia da implantação percutânea da válvula aórtica, permitindo atuar com maior brevidade no sentido de corrigir potenciais defeitos e desta forma, melhorar a abordagem destes doentes, com influência na mortalidade a curto e longo prazo ⁽⁵⁾.

Não obstante, o perfil dos doentes com síndrome de Heyde - doentes com idade avançada, estenose aórtica, risco aumentado de hemorragia, associa-se muitas vezes a um elevado risco cirúrgico ⁽¹¹⁾. É neste sentido que outras técnicas devem ser consideradas, nomeadamente a intervenção angiográfica, coagulação por argon plasma (APC) e terapêutica médica, com destaque para a associação entre talidomida e octreótido ^(8,59).

BIBLIOGRAFIA:

- 1 - Akutagawa, T., Shindo, T., Yamanouchi, K., Hayakawa, M., Ureshino, H., Tsuruoka, N., ... Fujimoto, K. (2017). Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome after Aortic Valve Replacement. *The Japanese Society of Internal Medicine. Intern Med* 56: 2431–2433. doi:10.2169/internalmedicine.8603-16
- 2 - Blackshear, J. L. (2018). Gastrointestinal Bleeding in Native and Prosthetic Valve Disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 20(6). doi:10.1007/s11936-018-0595-1
- 3 - Alshuwaykh, O., & Krier, M. J. (2018). A case of heyde syndrome with resolution of gastrointestinal bleeding two weeks after aortic valve replacement. *American Journal of Case Reports*, 19:924–926. doi: 10.12659/AJCR.911298
- 4 - Randi, A. M., & Laffan, M. A. (2017). Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(1):13–20. doi:10.1111/jth.13551
- 5 - Gragnano, F., Crisci, M., Bigazzi, M. C., Bianchi, R., Sperlongano, S., Natale, F., ... Calabrò, P. (2017). Von Willebrand Factor as a Novel Player in Valvular Heart Disease: From Bench to Valve Replacement. *Angiology*, 69(2):103-112. doi:10.1177/0003319717708070
- 6 - Hudzik, B., Wilczek, K., & Gasior, M. (2016). Heyde syndrome: Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ*, 188(2):135–138. doi: 10.1503/cmaj.150194
- 7 - Michot, J. M., Treton, X., Brink, C., Fabiani, J. N., & Bouhnik, Y. (2012). Severe gastro-intestinal angiodysplasia in context of Heydes syndrome durably cured after aortic valve replacement. *La Presse Médicale*, 41(7–8):763–766. doi:10.1016/j.lpm.2011.10.012
- 8 - Basak, D. K., Gomes, R. R., & Arfin, S., Md. (2017). Heyde's syndrome: Rarely heard and often missed. *Advanced Research in Gastroenterology & Hepatology*, 2(4). doi:10.19080/argh.2017.02.555592
- 9 - Thompson, J. L., Schaff, H. V, Dearani, J. A., Park, S. J., Iii, T. M. S., Suri, R. M., ... Daly, R. C. (2012). Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(1):112–116. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.05.034
- 10 - Baumgartner, H., & Walther, T. (2018). Aortic stenosis. In *ESC CardioMed* (3rd ed.). doi:10.1093/med/9780198784906.003.0766

- 11 - Natorska, J., Mazur, P., & Undas, A. (2016). Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thrombosis Research*, 139: 85–89. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.016
- 12 - Tiede, A., Priesack, J., Werwitzke, S., Bohlmann, K., Oortwijn, B., Lenting, P., ... Budde, U. (2008). Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: A retrospective single-centre cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(4): 569–576. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02909.x
- 13 - Blackshear, J. L., Wysokinska, E. M., Safford, R. E., Thomas, C. S., Stark, M. E., Shapiro, B. P., . . . Chen, D. (2013). Indexes of von Willebrand Factor as Biomarkers of Aortic Stenosis Severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] Study). *The American Journal of Cardiology*, 111(3): 374-381. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.015
- 14 - Vincentelli, A., Susen, S., Tourneau, T. L., Six, I., Fabre, O., Juthier, F., . . . Jude, B. (2003). Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 349(4): 343-349. doi:10.1056/nejmoa022831.
- 15 - Messika-Zeitoun, D., & Lloyd, G. (2018). Aortic valve stenosis: evaluation and management of patients with discordant grading. *E-Journal of Cardiology Practice*, 15(26). Retrieved from <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Aortic-valve-stenosis-evaluation-and-management-of-patients-with-discordant-grading>
- 16 - Natorska, J., Bykowska, K., Hlawaty, M., Marek, G., Sadowski, J., & Undas, A. (2011). Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart*, 97(24): 2023–2028. Doi:10.1136/hrt.2010.217273
- 17 - Tjahjadi, C., Wee, Y., Hay, K., Tesar, P., Clarke, A., Walters, D. L., & Bett, N. (2017). Heyde syndrome revisited: anaemia and aortic stenosis. *Internal Medicine Journal*, 47(7): 814–818. doi:10.1111/imj.13419
- 18 - Hillegass, W. B., & Limdi, N. A. (2016). Valvular Heart Disease and Acquired Type 2A von Willebrand Syndrome. The “Hemostatic” Waring Blender Syndrome. *JAMA Cardiology*, 1(2): 205-206. doi:10.1001/jamacardio.2016.0182
- 19 - Van Belle, E., Rauch, A., Vincentelli, A., Jeanpierre, E., Legendre, P., Juthier, F., ... Susen, S. (2015). Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions. *Circulation Research*, 116(7): 1193–1201. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305046
- 20 - Spangenberg, T., Budde, U., Schewel, D., Frerker, C., Thielsen, T., Kuck, K. H., & Schäfer, U. (2015). Treatment of acquired von willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(5): 692–700. doi:/10.1016/j.jcin.2015.02.008

- 21 - Franchini, M., Zugni, C., Veneri, D., Gandini, G., Lippi, G., Manzato, F., & Brazzarola, P. (2004). High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery, *Haematologica* 89(11): 1341–1346
- 22 - Elmariah, S., Aledort, L., Dlott, J., Stelzer, P., Halperin, J., Kini, A., . . . Bander, J. (2012). Changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement or balloon valvuloplasty. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(07): 86-93. doi:10.1160/th11-12-0803
- 23- Bowen, D. J. (2003). An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(1): 33-40. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00007.x
- 24 - Balaoing, L. R., Post, A. D., Liu, H., Minn, K. T., & Grande-Allen, K. J. (2014). Age-Related Changes in Aortic Valve Hemostatic Protein Regulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(1): 72-80. doi:10.1161/atvbaha.113.301936
- 25 - Giannini, S., Solimando, M., Fierro, T., Baronciani, L., Federici, A., & Gresele, P. (2011). Acquired von Willebrand syndrome type 2A in a JAK2-positive essential thrombocythaemia -affected member of a large von Willebrand disease family with a novel autosomal dominant A1716P mutation. *Thrombosis and Haemostasis*, 105(05): 921-924. doi:10.1160/th10-08-0517
- 26 - Starke, R. D., Ferraro, F., Paschalaki, K. E., Dryden, N. H., Mckinnon, T. A., Sutton, R. E., . . . Randi, A. M. (2010). Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*, 117(3): 1071-1080. doi:10.1182/blood-2010-01-264507
- 27 - Scheppke, L., Murphy, E. A., Zarpellon, A., Hofmann, J. J., Merkulova, A., Shields, D. J., ... Cheresch, D. A. (2012). Notch promotes vascular maturation by inducing integrin-mediated smooth muscle cell adhesion to the endothelial basement membrane. *Blood*, 119(9): 2149–2158. doi:10.1182/blood-2011-04-348706
- 28 - Engelen, E. T., van Galen, K. P. M., & Schutgens, R. E. G. (2015). Thalidomide for treatment of gastrointestinal bleedings due to angiodysplasia: A case report in acquired von Willebrand syndrome and review of the literature. *Haemophilia*, 21(4): 419–429. doi:10.1111/hae.12701
- 29 - Sami, S. S., Al-Araji, S. A., & Ragunath, K. (2013). Review article: Gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(1): 15-34. doi:10.1111/apt.12527
- 30 - Saad, R. A., Lwaleed, B. A., & Kazmi, R. S. (2013). Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis (Heyde syndrome): The role of aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*, 28(4): 414–416. doi:10.1111/jocs.12131

- 31 - Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2014). Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(09): 427-431. doi:10.1160/th13-11-0952
- 32 - Tosetto, A., & Castaman, G. (2014). How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood*, 125(6): 907-914. doi:10.1182/blood-2014-08-551960
- 33 - Warkentin, T. E., Moore, J. C., Anand, S. S., Lonn, E. M., & Morgan, D. G. (2003). Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfusion Medicine Reviews*, 17(4): 272-286. doi:10.1016/s0887-7963(03)00037-3
- 34 - Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. (2016). Von Willebrand's Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(21): 2067-2080. doi:10.1056/nejmra1601561
- 35 - Steinlechner, B., Zeidler, P., Base, E., Birkenberg, B., Ankersmit, H. J., Spannagl, M., . . . Jilma, B. (2011). Patients With Severe Aortic Valve Stenosis and Impaired Platelet Function Benefit From Preoperative Desmopressin Infusion. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(5): 1420-1426. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.01.052
- 36 - Sedaghat, A., Kulka, H., Sinning, J., Falkenberg, N., Driesen, J., Preisler, B., . . . Werner, N. (2017). Transcatheter aortic valve implantation leads to a restoration of von Willebrand factor (VWF) abnormalities in patients with severe aortic stenosis – Incidence and relevance of clinical and subclinical VWF dysfunction in patients undergoing transfemoral TAVI. *Thrombosis Research*, 151: 23-28. doi:10.1016/j.thromres.2016.12.027
- 37 - Belle, E. V., Rauch, A., Vincent, F., Robin, E., Kibler, M., Labreuche, J., . . . Susen, S. (2016). Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 375(4): 335-344. doi:10.1056/nejmoa1505643
- 38 - Polsani, V., & Little, S. H. (2013). Assessment of prosthetic valve function and para-valvular regurgitation after trans-catheter aortic valve replacement. *Current Opinion in Cardiology*, 28(5): 518-523. doi:10.1097/hco.0b013e3283632a3d
- 39 - Genereux, P., Cohen, D., Mack, M., Rodes-Cabau, J., Yadav, M., Xu, K., . . . Leon, M. (2014). Incidence, Predictors, and Prognostic Impact of Late Bleeding (≥ 30 days) Complications after Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR). *Journal of the American College of Cardiology*, 64(24): 2605-2615. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.052
- 40 - Keeble, T. R., Khokhar, A., Akhtar, M. M., Mathur, A., Weerackody, R., & Kennon, S. (2016). Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve implantation: A narrative review. *Open Heart*, 3(2): 1–12. doi:10.1136/openhrt-2016-000421
- 41 - Nombela-Franco, L., Rodés-Cabau, J., Delarochellière, R., Larose, E., Doyle, D., Villeneuve, J., . . . Dumont, E. (2012). Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-

- expandable valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5(5): 499–512. doi:10.1016/j.jcin.2012.02.010
- 42 - Harrison, J. K., Hughes, G. C., Reardon, M. J., Stoler, R., Grayburn, P., Hebeler, R., ... Popma, J. J. (2017). Balloon Post-Dilation Following Implantation of a Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Bioprosthesis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(2): 168–175. doi:10.1016/j.jcin.2016.11.002
 - 43 - Yanagisawa, R., Tanaka, M., Yashima, F., Arai, T., Jinzaki, M., Shimizu, H., ... Hayashida, K. (2019). Early and Late Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 12(2): 1–9. doi:10.1161/circinterventions.118.007349
 - 44 - Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., Bonis, M. D., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Brecker, S. J. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36): 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
 - 45 - Gandhi, S., Schwalm, J. D. R., Velianou, J. L., Natarajan, M. K., & Farkouh, M. E. (2015). Comparison of Dual-antiplatelet Therapy to Mono-antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(6): 775–784. doi:10.1016/j.cjca.2015.01.014
 - 46 - Makkar, R. R., Fontana, G., Jilaihawi, H., Chakravarty, T., Kofoed, K. F., De Backer, O., ... Søndergaard, L. (2015). Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine*, 373(21): 2015–2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233
 - 47 - Hurlstone, D. P., Karageh, M., & Sanders, D. S. (2006). The Olympus EVIS LUCERA Variable Indices of Haemoglobin Chart Function: A Novel Technique for Establishing the Completeness of Vascular Mucosal Ablation in Colonic Angiodysplasia. *Endoscopy*, 38(01): 102-102. doi:10.1055/s-2006-925038
 - 48 - Sanders, Y. V., Giezenaar, M. A., Laros-van Gorkom, B. A. P., Meijer, K., van der Bom, J. G., Cnossen, M. H., ... Mauser-Bunschoten, E. P. (2014). Von Willebrand disease and aging: An evolving phenotype. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(7): 1066–1075. doi:10.1111/jth.12586
 - 49 - Abshire, T., Cox-Gill, J., Kempton, C. L., Leebeek, F. W. G., Carcao, M., Kouides, P., ... Berntorp, E. (2015). Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: A prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(9): 1585–1589. doi:10.1111/jth.12995
 - 50 - Kumar, U. (2015). Hormonal Therapy for GI Angiodysplasia: Out of Hope After Failure of the Scope? *Journal of Clinical Gastroenterology and Treatment*, 1(1). doi:10.23937/2469-584x/1510004

- 51 – Cutsem, E. V., Rutgeerts, P., & Vantrappen, G. (1990). Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *The Lancet*, 335(8695): 953-955. doi:10.1016/0140-6736(90)91010-8
- 52 - Moshkowitz, M., Arber, N., Amir, N., & Gilat, T. (1993). Success of estrogen-progesterone therapy in long-standing bleeding gastrointestinal angiodysplasia - Report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum*, 36(2): 194–196. doi:10.1007/BF02051180
- 53 - Szilagyi, A., & Ghali, M. P. (2006). Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 20(3): 171–178. doi:10.1155/2006/859435
- 54 - Swanson, E., Mahgoub, A., MacDonald, R., & Shaukat, A. (2014). Medical and Endoscopic Therapies for Angiodysplasia and Gastric Antral Vascular Ectasia: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(4): 571–582. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.038
- 55 - Junquera, F., Feu, F., Papo, M., Videla, S., Saperas, E., Pique, J. M., & Malagelada, J. (2001). A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *American Gastroenterological Association*, 121: 1073-1079. doi:10.1053/gast.2001.28650
- 56 - Yaniv, E., Preis, M., Hadar, T., Shvero, J., & Haddad, M. (2009). Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *The Laryngoscope*, 119(2): 284-288. doi:10.1002/lary.20065
- 57 - Ge, Z., Chen, H., Gao, Y., Liu, W., Xu, C., Tan, H., . . . Xiao, S. (2011). Efficacy of Thalidomide for Refractory Gastrointestinal Bleeding From Vascular Malformation. *Gastroenterology*, 141(5): 1629-1637. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.018
- 58 - Garrido, A., Sayago, M., López, J., León, R., Bellido, F., & Márquez, J. L. (2012). Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, 104(2): 69-71. doi:10.4321/s1130-01082012000200005
- 59 - Hvid-Jensen, H. S., Poulsen, S. H., & Agnholt, J. S. (2015). Severe Gastrointestinal Bleeding in a Patient With Subvalvular Aortic Stenosis Treated With Thalidomide and Octreotide: Bridging to Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Journal of Clinical Medicine Research*, 7(11): 907-910. doi:10.14740/jocmr2321w
- 60 - Duarte, B. K. L., De Souza, S. M., Costa-Lima, C., Medina, S. S., & Ozelo, M. C. (2017). Thalidomide for the treatment of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia in a patient with glanzmann's thrombasthenia. *Hematology Reports*, 9(2): 53–55. doi:10.4081/hr.2017.6961

- 61 - Bauditz, J., Lochs, H., & Voderholzer, W. (2006). Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy*, 38(10): 1036-1039. doi:10.1055/s-2006-944829
- 62 - Mcfarlane, M., O'Flynn, L., Ventre, R., & Disney, B. R. (2018). Emerging role of thalidomide in the treatment of gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterology*, 9(2): 98-104. doi:10.1136/flgastro-2017-100870
- 63 - Chen, H., Fu, S., Feng, N., Chen, H., Gao, Y., Zhao, Y., . . . Ge, Z. (2016). Bleeding recurrence in patients with gastrointestinal vascular malformation after thalidomide. *Medicine*, 95(33), e4606. doi:10.1097/md.0000000000004606
- 64 - Franchini, M., & Lippi, G. (2015). Thalidomide for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *The Lancet Haematology*, 2(11): 457-458. doi:10.1016/s2352-3026(15)00222-7
- 65 - Serrano, A. G., León, R., Sayago, M., & Márquez, J. L. (2011). Thalidomide Treatment in Cirrhotic Patients with Severe Anemia Secondary to Vascular Malformations. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(4), 1112-1113. doi:10.1007/s10620-011-1971-9
- 66 - Brown, C., Subramanian, V., Mel Wilcox, C. M., & Peter, S. (2010). Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: An overview and systematic review of prospective observational studies. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(8): 2129–2134. doi:10.1007/s10620-010-1193-6
- 67 - Holleran, G., Hall, B., Breslin, N., & McNamara, D. (2014). Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterology Journal*, 4(1): 70–76. doi:10.1177/2050640614559121
- 68 - Bon, C., Aparicio, T., Vincent, M., Mavros, M., Bejou, B., Raynaud, J. J., ... Michopoulos, S. (2012). Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(6): 587–593. doi:10.1111/apt.12000
- 69 - Nardone G., Compare D., Scarpignato C. & Rocco A. (2014) Long acting release-octreotide as “rescue” therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases. *Digestive and Liver Disease*, 46(8): 688–694. doi:10.1016/j.dld.2014.04.011